

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО»

ТОМАШІВСЬКА Тетяна Володимирівна

УДК 616.24 – 002 – 092 – 08] – 053.36/4

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ
РАНЬОГО ВІКУ**

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Банадига Наталія Василівна**, державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії факультету післядипломної освіти.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Юрцева Алла Петрівна**, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики педіатрії;

доктор медичних наук, професор **Больбот Юрій Кононович**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри госпітальної педіатрії № 2 та неонатології.

Захист дисертації відбудеться 20 червня 2009 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.02 у державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України за адресою: 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України за адресою: 46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8.

Автореферат розісланий 19 травня 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук, доцент

В.О. Синицька

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Патологія органів дихання у дітей посідає перше місце в структурі захворюваності дитячого населення (П.С. Мощич, 1999; В.В. Бережний, 2007). За останні роки спостерігається зростання поширеності пневмонії серед дітей: в Україні – від 8,66 до 10,34 на 10 тис. дитячого населення (Н.Г. Гойда, 2002), за даними зарубіжних авторів – до 33,8 на 10 тис. дитячого населення до 5-річного віку (J.E. Clark et al., 2007). Важливість проблеми зумовлена вірогідністю розвитку ускладнень і несприятливого прогнозу, особливо у дітей раннього віку (А.М. Нагорна та ін., 1999).

Клінічні особливості пневмоній у дітей раннього віку певною мірою визначаються їх етіологією (Л.А. Вишнякова и др., 2005; V. Marchac, 2007), зокрема, вірусно-бактеріальні пневмонії відзначаються більш тяжким та затяжним перебігом і часто супроводжуються бронхіальною обструкцією (M.L. Doan et al., 2007). У даний час в етіології пневмонії на перший план виходять так звані «атипові» мікроорганізми – хламідії, мікоплазми, легіонели (Є.І. Юліш, О.П. Волосовець, 2004; L.A. Vervloet et al., 2007), які потребують більш поглибленого вивчення на сучасному етапі.

Дослідження патогенезу пневмонії свідчать про метаболічні зрушення, які найбільш виражені у дітей раннього віку (О.Л. Цимбаліста, Л.М. Сенюта, 2007). Важливу роль у цьому відіграють порушення імунної системи, що суттєво впливають на характер перебігу, розвиток ускладнень та наслідки пневмонії (Ю.Г. Антипкін, О.Л. Ковальчук, 2001; О.В. Серний, 2004; В.В. Бережний, 2007; А.П. Юрцева та ін., 2008) і залежать від індивідуальних особливостей дитячого організму. Все це спонукає до подальшого вивчення імунного статусу у дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією з метою встановлення необхідності проведення імунокорекції.

Незважаючи на успіхи дитячої пульмонології, багато питань щодо розвитку і патогенезу пневмонії у дітей раннього віку залишаються нез'ясованими, тому особливо актуальним є пошук нових методів діагностики і лікування для підвищення ефективності терапії тяжких форм захворювання. Знання клінічних, морфологічних, імунологічних особливостей позалікарняної пневмонії дасть можливість удосконалити протоколи лікування хворих, розробити рекомендації на етапі реабілітації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної наукової роботи державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» на тему «Оптимізація методів діагностики, лікування, реабілітації дітей із поширеною соматичною патологією», що виконується за планом МОЗ України (№ державної реєстрації 0107U004454).

Автором виконано обсяг дослідження, що увійшов як окремий розділ до звіту «Клініко-інструментальні та лабораторні маркери активності патологічного процесу при соматичних захворюваннях». Тема дисертації затверджена Проблемною комісією "Педіатрія" 30.12.2004 р. (протокол № 4).

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування позалікарняної пневмонії у дітей раннього віку із врахуванням провідних етіологічних та клініко-патогенетичних механізмів перебігу, виразності запального процесу за допомогою застосування в комплексній терапії препарату імунокоригуючої дії.

Завдання дослідження:

1. Дослідити мікробно-вірусний пейзаж верхніх відділів дихальної системи у дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією за даними вірусологічного, бактеріологічного та серологічного методів досліджень.
2. Встановити залежність особливостей клінічного перебігу позалікарняної пневмонії від етіологічного чинника та виразності запального процесу.
3. Вивчити стан клітинного і гуморального імунітету, обміну сполучної тканини, окремих ланок гомеостазу на тлі позалікарняної пневмонії різного генезу.
4. Вдосконалити патогенетичну терапію позалікарняної пневмонії, застосувавши у комплексному лікуванні препарат імунокоригуючої дії.
5. Вивчити ефективність застосування імуномодулятора рослинного походження за клінічними даними та результатами лабораторних досліджень.

Об'єкт дослідження: позалікарняна пневмонія у дітей раннього віку.

Предмет дослідження: клініко-патогенетичні особливості перебігу пневмонії залежно від етіологічного чинника, зв'язок з імунним статусом та обміном сполучної тканини, методи лікування, реабілітація.

Методи дослідження: клінічні та загальноприйняті лабораторні методи обстеження для вивчення клінічних особливостей перебігу хвороби у дітей з позалікарняною пневмонією; рентгенографія органів грудної клітки; біохімічні методи дослідження для вивчення стану обміну сполучної тканини (вміст у сироватці крові оксипроліну, серомукоїду, сіалових кислот), рівня білка «гострої фази» церулоплазміну; імунологічні дослідження клітинної та гуморальної ланок імунітету – визначення показників субпопуляцій лімфоцитів, сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG), циркулюючих імунних комплексів; статистичні методи обробки отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі клініко-імунологічних та клініко-біохімічних досліджень встановлено особливості сучасного перебігу позалікарняних пневмоній у дітей раннього віку, у тому числі серопозитивних щодо хламідійної інфекції. Отримано нові дані щодо стану клітинного і гуморального імунітету, обміну сполучної тканини. Доведено, що

коректна оцінка стану клітинного імунітету повинна здійснюватися переважно за абсолютними показниками вмісту імунокомпетентних клітин, а відсутність лейкоцитозу в гострому періоді пневмонії може бути додатковим попереднім, достатньо чутливим критерієм імунного дисбалансу.

Встановлено корелятивні зв'язки між окремими ланками клітинного і гуморального імунітету та показниками метаболізму сполучної тканини. Встановлено більшу інтенсивність і частоту змін вмісту церулоплазміну, оксипроліну, серомукоїду, сіалових кислот у сироватці крові в гострому періоді пневмонії порівняно з загальноприйнятими показниками запалення загального аналізу крові. Це дозволило вперше використати їх як чутливі маркери активності запального процесу, а також для контролю повноти одужання. Патогенетично обґрунтовано й апробовано схему імунокоригуючого лікування імуномодулятором рослинного походження на етапі реконвалесценції позалікарняної пневмонії. На основі вивчення катамнезу доведено ефективність запропонованої терапії з позиції клінічних і лабораторних критеріїв стабілізації окремих ланок гомеостазу.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі проведених досліджень обґрунтовано доцільність розширення комплексу діагностичних заходів, розробки алгоритму ранньої діагностики пневмонії з визначенням показників обміну сполучної тканини як чутливих маркерів запалення, які також можуть бути використані для оцінки повноти одужання; розширенням показань для обстеження на наявність атипичних збудників (зокрема хламідій), раннім рентгенологічним обстеженням для підтвердження пневмонії.

Обґрунтовано доцільність оцінки імунного статусу хворих, що в гострому періоді пневмонії, особливо за відсутності лейкоцитозу, може бути додатковим чутливим маркером імунного дисбалансу, а на етапі реконвалесценції необхідне для вирішення питання про застосування імунокоригуючих засобів з метою корекції виявлених імунних розладів та покращення результатів лікування. Доведено ефективність запропонованої терапії імуномодулятором рослинного походження на етапі реконвалесценції.

Результати дослідження впроваджено в роботу відділень Тернопільської міської дитячої комунальної лікарні, Тернопільської обласної дитячої комунальної клінічної лікарні, Хоростківської (Тернопільської області) та Краснокутської (Харківської області) центральних районних лікарень.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою науковою працею автора. Дисертантом самостійно проведений інформаційний пошук і аналіз патентної документації, джерел літератури вітчизняних і зарубіжних авторів з даної тематики; обґрунтована актуальність обраної теми, сформульована мета, визначені завдання, а також обсяг та методи дослідження. Автор дисертації особисто проводила підбір тематичних хворих, їх обстеження, аналізувала результати спеціальних досліджень, виконаних за темою дисертації. Автором самостійно

проведено статистичну обробку отриманих результатів клінічних та лабораторних досліджень. Розроблено та впроваджено удосконалені схеми лікування на етапі реабілітації. Висновки та практичні рекомендації сформульовані разом із науковим керівником, дисертантом забезпечено їх відображення в опублікованих працях за темою дисертації. Оформлення всіх розділів дисертації та автореферату виконано самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми ведення тяжкохворих дітей у стаціонарі» (Чернівці, 2005), IV Міжнародній науково-практичній конференції «Здорова дитина: здорова дитина та генетичні аспекти її розвитку» (Чернівці, 2006), науково-практичних конференціях «Екопатологія в педіатрії» (Тернопіль, 2006), «Медико-соціальні проблеми дитячого віку» (Тернопіль, 2007), «Діагностичні центри: медико-біологічні аспекти діагностичного процесу» (Рівне, 2007), Всеукраїнській науково-практичній конференції «TORCH-інфекції: діагностика, лікування та профілактика» (Тернопіль, 2007); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблемні питання патології у дітей та підлітків» (Тернопіль, 2008), IX з'їзді Всеукраїнського Лікарського Товариства (Вінниця, 2007).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 робіт, у тому числі 3 статті у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 1 патент на корисну модель, 8 – у матеріалах з'їздів, конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 193 сторінках комп'ютерного тексту (основний обсяг становить 147 сторінок) і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків та рекомендацій щодо наукового і практичного використання здобутих результатів, списку використаних джерел, додатків. Робота проілюстрована 30 таблицями, 20 рисунками. Список літератури містить 300 джерел, з них 185 кирилицею, 115 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Під спостереженням було 145 дітей віком від 1 міс. до 3 років з позалікарняною пневмонією (ПП), які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційно-діагностичних відділеннях міської та обласної дитячих лікарень у 2004-2007 рр. Дослідження проводили в міжкафедральній клініко-діагностичній лабораторії, лабораторії обласного комунального клінічного шкірно-венерологічного диспансеру та вірусологічній лабораторії обласної СЕС.

Діагноз встановлювали на підставі клінічних даних, результатів лабораторного дослідження та рентгенологічного обстеження органів грудної порожнини, згідно наказу МОЗ України № 18 від 13.01.05 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія». Мікробний пейзаж верхніх відділів дихальної системи уточнювали за допомогою бактеріологічного дослідження (виділення та ідентифікація культур ймовірних збудників), а також визначали антигени респіраторних вірусів у змивах із ротогорла (методом імунофлюоресценції). Антитіла класу IgM і IgG до *Chlamydomphila psittaci* і *Chlamydomphila pneumoniae* виявляли в сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем D-1954 Хламібест-IgM-стрип та D-1952 Хламібест-IgG-стрип (Росія, 2006). Групу контролю склали 15 практично здорових дітей раннього віку.

Для досягнення поставленої мети виконувались спеціальні методи обстеження, які проводились у динаміці: на 1-3-й день перебування в стаціонарі (в різні терміни від початку захворювання) та в період реконвалесценції, на амбулаторному етапі, у тому числі після завершення курсу імунокоригуючої терапії. Дослідження клітинного імунітету включало визначення в сироватці крові загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3) та їх субпопуляцій – CD4 (хелпери/індуктори), CD8 (цитотоксичні/супресори), CD16 (натуральні кілери), а також CD72 (В-лімфоцити) у модифікації М. Мента (1983) методом моноклональних антитіл («Сорбент ЛТД», Москва). Гуморальний імунітет оцінювали за вмістом сироваткових Ig класів А, М, G (метод радіальної імунодифузії в гелі за G. Manchini et al., 1965). Концентрацію ЦІК визначали методом преципітації 3,5 % розчином поліетиленгліколю з наступним фотометричним визначенням оптичної густини (Ю.А. Гриневич, А.Н. Алферов, 1981). Для оцінки метаболізму сполучної тканини проведено визначення рівня сироваткового оксипроліну (ОП) (В.В. Меньшиков, 1987), сіалових кислот та серомукоїду (А.М. Горячковский, 1994); вміст білка «гострої фази» церулоплазміну (ЦП) досліджували за методикою Равіна (1969).

З метою вивчення ефективності імуномодулятора рослинного походження обстежено 52 пацієнти, з яких 19 дітей поряд з традиційною терапією на етапі реконвалесценції протягом 4 тижнів отримували імунал по 20 крапель тричі на день (згідно з інструкцією).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою прикладного пакету програм комп'ютерної системи «Microsoft Exel-5,0», «Statistica», кореляційного та параметричного аналізу з обчисленням критерію Стьюдента для оцінки достовірності різниці абсолютних значень середніх величин.

Комісією з питань біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 14 від 18.10.2007) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Результати досліджень та їх обговорення. Спостерігали 145 дітей віком від 1 місяця до 3 років з ПП. За віком діти розподілились таким чином: до 6 місяців – 30 (20,7 %), від 6 місяців до 1 року – 32 (22,1 %), від 1 до 2 років – 44 (30,3 %), від 2 до 3 років – 39 (26,9 %). Хлопчиків було 82 (56,6 %), дівчаток – 63 (43,4 %).

Перебіг пневмонії в спостережуваних дітей аналізували залежно від наявності бронхообструктивного синдрому (БОС): I групу склали 75 хворих без бронхіальної обструкції, II – 70 дітей з пневмонією, що супроводжувалась БОС. Середньотяжкий перебіг пневмонії зареєстровано у 90 дітей (62,1 %), тяжкий – у 55 (37,9 %). Перебіг хвороби у дітей II групи був достовірно тяжчий (61,7 % порівняно з 16,9 %, $p < 0,05$), в основному за рахунок дихальної недостатності (ДН) II ст.

Серед ймовірних несприятливих чинників перебігу захворювання встановлені: ускладнена вагітність; штучне або змішане вигодовування; перенесені епізоди захворювань дихальних шляхів (у 51,7 % дітей), зокрема повторні ГРЗ, бронхіти, пневмонія. Із супутньої патології частіше мала місце анемія різного ступеня тяжкості (69,6 %), лімфатико-гіпопластична аномалія конституції (15,8 %); у поодиноких випадках зареєстровані ексудативно-катаральна аномалія конституції, перинатальне ураження центральної нервової системи, гіпотрофія, рахіт.

У перші 3 доби хвороби було госпіталізовано 45,5 % дітей; на 4-6-й дні – 35,9 % та пізніше 6-го дня – 18,6 % дітей. Діти обох груп найчастіше були скеровані в стаціонар з діагнозом пневмонія (52,0 і 52,9 % відповідно); у той же час діти II групи (з БОС) частіше поступали з діагнозом гострий обструктивний бронхіт (у 37,1 % порівняно з 4,0 % у I групі, $p < 0,001$).

Клінічно перебіг ПП у дітей I групи характеризувався гарячкою, ДН різного ступеня, інтоксикаційним синдромом, малопродуктивним кашлем, локальним вкороченням перкуторного звуку та наявністю крепітації й дрібнопухирцевих хрипів. У II групі дітей (з БОС) на перший план виступала ДН, температура тіла частіше підвищувалась лише до субфебрильних цифр (40,0 порівняно з 28,0 % у I групі, $p > 0,05$) або навіть залишалась нормальною. З ознак інтоксикації найбільш інформативною виявилась блідість шкірних покривів (82,9 та 65,3 % відповідно, $p < 0,05$); загальна слабкість, млявість відзначалась рідше (50,0 порівняно з 74,7 %, $p < 0,05$).

ДН була однією з кардинальних ознак пневмонії в обстежених дітей раннього віку. У дітей II групи (з ознаками бронхіальної обструкції) переважала ДН II ст. (81,4 %, $p < 0,001$ порівняно з дітьми I групи). Частіше пневмонія супроводжувалась БОС і ДН II ст. у дітей першого року життя – у 45,2 % пацієнтів, у тому числі першого півріччя життя – у 17 з 30 (56,7 %), половина з яких (53,8 %) перебувала на штучному вигодовуванні.

Перкуторні дані характеризувались локальним вкороченням звуку в проекції інфільтрату, тимпанітом за наявності вікарної емфіземи («мозаїчність» перкуторної картини), що частіше відзначене у дітей I групи (82,7 \pm 4,3) %, порівняно з (52,9 \pm 5,9) % у другій, $p < 0,01$; у II групі за

рахунок БОС переважав коробковий звук. Аускультативна картина при поступленні була різноманітною. Локально ослаблене дихання вислуховувалось у $(44,0 \pm 5,7)$ % дітей I групи і лише у $(24,3 \pm 5,1)$ % – у II, $p < 0,05$. Крепітацію і дрібнопухирцеві хрипи відзначено у $(57,3 \pm 5,0)$ і $(74,3 \pm 5,4)$ % дітей відповідно, $p > 0,05$. У 32,9 % дітей з II групи одночасно вислуховувались сухі свистячі хрипи, а у 6,7 % дітей I групи хрипів не було взагалі. Тривалість перкуторних і аускультативних змін у хворих з БОС була суттєво довшою ($p < 0,05$ порівняно з I групою). Рентгенологічно діагноз вогнищевої пневмонії підтверджено у 137 (94,5 %) дітей, сегментарної чи полісегментарної пневмонії – у 8 (5,5 %).

Гематологічні дані в обстежених дітей характеризувались помірним лейкоцитозом (у 53,3 і 58,2 % хворих відповідно у I і II групах; у середньому $(12,76 \pm 0,69) \times 10^9$ /л; лейкопенії не було в жодному випадку. Паличкоядерний зсув зареєстровано у 80,0 і 85,1 % пацієнтів, у середньому – $(11,49 \pm 0,81)$ %; $p < 0,05$ порівняно з групою здорових дітей. Показники ШОЕ були мало інформативні – підвищення понад 15 мм/год відзначене тільки у 24,0 і 4,5 % (відповідно по групах).

За даними дослідження мікробного пейзажу верхніх дихальних шляхів, у дітей раннього віку з ПП найчастіше виділялись різні мікроорганізми та їх асоціації. Серед бактерій домінувала кокова флора, зокрема *Streptococcus viridans* (73,8 %) і пневмокок (43,8 %). Позитивні результати вірусологічного обстеження отримані у 43,4 % хворих, у всіх випадках поєднувались з бактерійною флорою. При цьому вірус парагрипу виявлено вдвічі частіше, ніж RSV (26,7 і 14,4 %; $p < 0,01$), інші (аденовірус, грипу А і В) визначались рідше.

Проведене порівняння клініко-лабораторних даних перебігу ПП в обстежених дітей залежно від участі вірусів як одного з ймовірних етіологічних факторів ($n=42$) та без їх участі ($n=48$) не виявило суттєвої клінічної різниці між ними. Проте при кореляційному аналізі у дітей з вірусно-бактерійними асоціаціями встановлено більш тісний зв'язок між тривалістю перкуторних та аускультативних змін ($r=0,80$ та $r=0,38$ у групі порівняння), які й визначали термін стаціонарного лікування. У групі дітей з бактерійною пневмонією строки перебування в лікарні залежали в основному від наявності патологічних аускультативних даних ($r=0,79$); більш інформативними були гематологічні показники – лейкоцитоз ($p < 0,05$) і паличкоядерний зсув, що прямо корелювали між собою ($r=0,42$). За наявності вірусної інфекції кількість лейкоцитів у загальному аналізі крові залишалась на рівні показників здорових дітей.

З числа обстежених на хламідіоз дітей у крові жодного разу не виявлено антитіл класу IgM до *Chlamydomphila psittaci* і *Chlamydomphila pneumoniae*; серопозитивними за IgG у діагностично значущих титрах (1:20-1:40) виявились 28 із 62 (45,2 %) хворих, решта ($n=34$) серонегативні діти склали групу порівняння.

Виявлені деякі особливості перебігу пневмонії у серопозитивних щодо хламідіозу дітей: хвороба частіше розвивалась у тих, які перебували на штучному вигодовуванні (75,0 і 31,2 % по групах, $p < 0,05$); у 50,0 % пацієнтів на початку хвороби була лише гарячка без катаральних явищ ($p < 0,05$) або температура тіла залишалась нормальною ($p < 0,05$), тобто мав місце більш поступовий розвиток хвороби. БОС, який супроводжував основне захворювання і спостерігався майже в 6 разів частіше (17,9 порівняно з 2,9 %, $p < 0,01$), ніж у серонегативних дітей, маскував локальну, переважно перкуторну, легеневу симптоматику. Лише після ліквідації БОС можна було виявити вкорочення перкуторного звуку над вогнищем інфільтрації та ослаблене дихання; у гематологічній картині відзначено прискорену ШОЕ при помірному лейкоцитозі. Аналіз клінічної симптоматики свідчить про тяжчий перебіг пневмонії у серопозитивних щодо хламідійної інфекції пацієнтів за рахунок дітей 1-го року життя: частіше спостерігались ДН, інтоксикаційний синдром ($p < 0,05$). Відзначено тенденцію до тривалішої фізикальної симптоматики. Наші результати співзвучні з даними інших авторів (Є.І. Юліш та ін., 2001, 2003; О.П. Волосовець, 2002).

Проведені імунологічні дослідження свідчать про дисбаланс показників клітинного і гуморального імунітету. В обох групах виявлено пригнічення клітинної ланки імунітету, що проявлялось істотним зниженням CD3 – $(39,77 \pm 0,84)$ % порівняно з $(51,14 \pm 3,01)$ % у контрольній групі, відносних показників обох субпопуляцій Т-лімфоцитів: CD4 – $(27,74 \pm 0,52)$ % порівняно з $(38,80 \pm 3,20)$ % у контролі та CD8 – $(11,77 \pm 0,41)$ % у порівнянні з $(20,70 \pm 2,10)$ % у здорових, $p < 0,05$. ІРІ достовірно зростав – $2,47 \pm 0,10$ порівняно з $1,87 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), ймовірно, за рахунок більшого пригнічення CD8. CD16 та CD72 не відрізнялись від даних контролю. Абсолютні значення В-лімфоцитів у дітей першого року життя $(0,48 \pm 0,03)$ та I групи $(0,47 \pm 0,03) \times 10^9$ /л достовірно зростали у порівнянні з контролем $(0,37 \pm 0,03) \times 10^9$ /л, $p < 0,05$.

Виявлено деякі особливості гуморального імунітету в гострому періоді захворювання залежно від віку. Концентрація IgA у дітей першого року життя була в межах нормальних величин і мала тенденцію до зниження у дітей 1-3 років ($p > 0,05$). Суттєве зростання рівня IgM реєструвалось однаково в усіх вікових групах ($p < 0,05$). Вміст IgG у гострому періоді пневмонії був підвищеним лише у дітей третього року життя – $(9,44 \pm 1,05)$ у порівнянні з $(6,96 \pm 0,65)$ г/л у контрольній групі ($p < 0,05$).

Аналіз показників залежно від клінічного перебігу пневмонії показав, що серед дітей I групи зниження IgA до $(1,66 \pm 0,21)$ г/л спостерігалось у 20,7 %, у II групі (з БОС) – до $(1,41 \pm 0,20)$ г/л – у 58,9 % пацієнтів ($p < 0,001$). У дітей з вірусною інфекцією також відзначено достовірне зниження вмісту IgA до $(1,27 \pm 0,15)$ г/л порівняно з даними контрольної групи – $(1,81 \pm 0,21)$ г/л, $p < 0,05$. Діагностично достовірне зростання рівня IgM як показника гострого інфекційного процесу

реєструвалось в обох групах ($p < 0,05$) і порівняно з $(1,69 \pm 0,11)$ г/л у контролі. Середній показник вмісту IgG у гострому періоді пневмонії виявився в межах норми, проте у половини дітей обох груп – знижений. Майже втричі зріс вміст ЦІК у сироватці крові ($p < 0,001$ щодо контролю – $(60,01 \pm 2,12)$ г/л) відповідно по групах $(166,50 \pm 7,70)$ і $(176,52 \pm 7,93)$ ум. од. Індивідуальний частотний аналіз показників клітинного і гуморального імунітету показав, що вміст CD3 і CD8 був значно нижчим за норму у всіх дітей; нормальні дані CD4 відзначено лише у 4 (5,9 %) дітей, показники CD16 – у 1/2 (35 осіб; 51,5 %), CD72 – у 3/4 (49 дітей; 72,1 %), у решти пацієнтів усі досліджувані параметри були зниженими, що свідчило про пригнічення клітинного імунітету.

Імунологічні показники у спостережуваних дітей не мали достовірної різниці в строки захворювання до 5 діб, з 6 до 10 діб та більше 10 діб, що свідчить про наявність імунного дисбалансу протягом всієї хвороби. Суттєву різницю виявлено лише щодо IgM, вміст якого знижувався вже починаючи з 6-ї доби хвороби ($p < 0,05$), хоча й не досягав рівня контролю.

Лейкоцитоз мав місце лише у половини обстежених пацієнтів. У дітей з лейкоцитозом відносна лімфопенія спостерігалась удвічі частіше – у 61,7 % випадків, ніж без нього – у 26,5 % ($p < 0,01$), частота абсолютної лімфопенії (що більш інформативно) була однаковою (20,5 та 17,6 % відповідно). У групі дітей без лейкоцитозу встановлена більша частота зниження абсолютних показників CD4 (у 41,2 % порівняно з 26,4 % у пацієнтів з лейкоцитозом, $p > 0,05$), а також їх середніх величин – $(1,21 \pm 0,07) \times 10^9$ ¹/л та $(1,68 \pm 0,11) \times 10^9$ ¹/л, $p < 0,001$; такі ж зміни були притаманні CD8 – частота 91,2 % порівняно з 47,1 %, $p < 0,01$; середні величини – $(0,51 \pm 0,02) \times 10^9$ ¹/л і $(0,68 \pm 0,04) \times 10^9$ ¹/л, $p < 0,001$. Отримані дані дозволяють трактувати відсутність лейкоцитозу в гострому періоді хвороби як додатковий показник імунного дисбалансу.

Виявлені при ПП у дітей імунологічні зміни не були специфічними, проте свідчили про наявність гострого запального процесу в організмі, тому можуть бути використані як додатковий критерій не стільки в постановці діагнозу, скільки для оцінки тяжкості загального стану і резистентності організму, а також для обґрунтування потреби імунокоригуючої терапії на етапі реабілітації.

Глибина та виразність запального процесу при пневмонії тісно пов'язані зі змінами сполучної тканини, у зв'язку з чим визначали продукти її метаболізму – рівень оксипроліну, сіалових кислот та серомукоїду. Вміст ОП був підвищеним у 92,6 % дітей I групи ($p < 0,05$) і у всіх 100 % – II групи та становив $(37,20 \pm 1,39)$ і $(39,55 \pm 1,79)$ мкмоль/л відповідно, порівняно з даними контрольної групи – $(23,60 \pm 0,49)$ мкмоль/л, $p < 0,001$. Мала місце тенденція до його зростання у пацієнтів II групи (з БОС) – його рівень частіше (у $(47,2 \pm 9,6)$ % випадків) перевищував 40 мкмоль/л (порівняно з $(22,2 \pm 6,9)$ % у дітей I групи, $p < 0,05$). Зростання його у сироватці крові пацієнтів, вірогідно, є наслідком високої активності їх синтезу у сполучній тканині бронхо-легеневого комплексу в фазу запального процесу.

У більшості дітей з пневмонією встановлено підвищення рівня серомукоїду: у 80,0 % пацієнтів I групи – $(0,40 \pm 0,07)$ ум. од. і у 76,9 % дітей II групи – $(0,26 \pm 0,03)$ ум. од. (у контролі – $(0,15 \pm 0,01)$ ум. од., $p < 0,05$) та сіалових кислот – відповідно по групах у 80,0 % – $(231,00 \pm 23,01)$ ум. од. і у 84,6 % – $(202,30 \pm 14,91)$ (у контролі – $(145,93 \pm 4,76)$ ум. од., $p < 0,05$). У той же час підвищені щодо контролю концентрації серомукоїду і сіалових кислот були дещо частішими у хворих I групи (без БОС). Виявлено середню ($r=0,61$) і високу ($r=0,91$) кореляцію між цими показниками.

Вміст ЦП практично у всіх пацієнтів суттєво ($p < 0,05$) перевищував контрольні показники здорових $(245,30 \pm 2,60)$ мг/л. Підвищення вмісту ЦП спостерігалось у 91,7 % хворих I групи – $(366,59 \pm 10,55)$ мг/л і у 96,9 % II групи – $(370,38 \pm 9,44)$ мг/л ($p < 0,05$ щодо контролю). У дітей II групи (з БОС) частіше реєструвались високі показники ЦП – більше 400 мг/л (у $(25,0 \pm 7,2)$ % порівняно з $(7,5 \pm 5,1)$ % у дітей I групи, $p < 0,05$), що опосередковано свідчить про більшу інтенсивність обмінних процесів у сполучній тканині, зростання окисно-відновних реакцій організму в гострий період запалення.

Більш часте і достовірне зростання вмісту білка гострої фази запалення ЦП та показників метаболізму сполучної тканини в гострому періоді ПП дозволяє вважати їх більш чутливими маркерами запального процесу, ніж зміни показників загального аналізу крові (рис. 1).

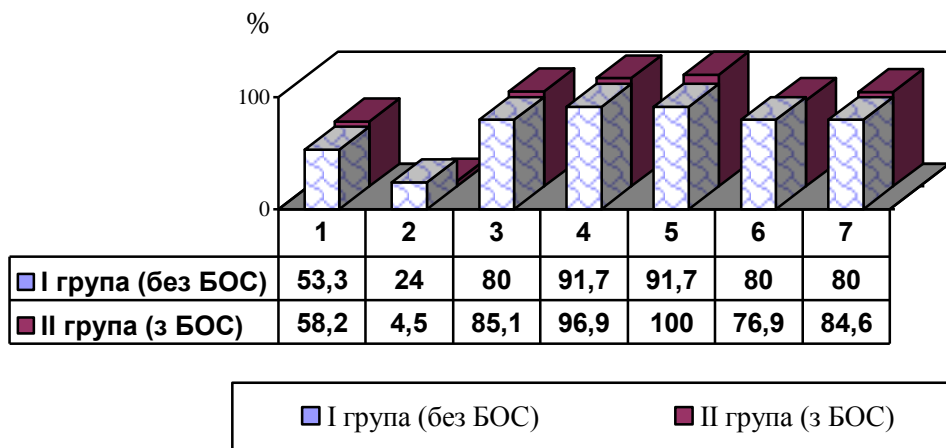


Рис. 1. Частота виявлених маркерів запального процесу у дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією, %:

1 – лейкоцитоз; 2 – прискорена ШОЕ; 3 – підвищена кількість паличкоядерних нейтрофілів; 4 – підвищений вміст церулоплазміну; 5 – підвищений вміст оксипроліну; 6 – підвищений вміст серомукоїду; 7 – підвищений вміст сіалових кислот.

На догоспітальному етапі 42,8 % обстежених дітей вже отримувала антибактеріальну терапію різними групами антибіотиків (у тому числі 41,9 % з них – напівсинтетичними

незахищеними та захищеними пеніцилінами, 20,9 % – макролідами, 37,2 % – цефалоспоридами), значна кількість пацієнтів (51,7 %) в анамнезі мали захворювання дихальних шляхів (повторні ГРЗ, бронхіт, раніше перенесену пневмонію), з приводу чого також вже отримували лікування антибіотиками. Тому в стаціонарі у 120 (82,7 %) дітей застосовували цефалоспорины III покоління парентерально; 10 (6,9 %) дітей отримували макроліди перорально; 19 (13,2 %) пацієнтам призначали захищені пеніциліни (амоксцилін/клавуланову кислоту, ампіцилін/сульбактам) доведено до отримання клінічного ефекту з подальшим використанням тактики ступінчатої антибактеріальної терапії, що узгоджується з даними літератури (О.П. Волосовець, С.П. Кривоустов, 2007; Ж.О. Ребенок, 2008; Z. Harrington, D.J. Barnes, 2007). Клінічний ефект було одержано у 92,5 % випадків, у 7,5 % пацієнтів спостерігався частковий ефект, що спонукало до корекції терапії. Діти з проявами ГРЗ (75,8 %) отримували також противірусні препарати.

Ефективність лікування відстежували за динамікою клінічних і лабораторних показників. Зменшення ознак ДН II ст. спостерігалось протягом перших 2 діб стаціонарного лікування в 100,0 % дітей I групи і лише у 62,8 % – II групи ($p < 0,001$). У перші 2 доби перебування в стаціонарі температура сягала нормальних значень у (78,2±4,8) % дітей I групи, у той час як у II групі – у (45,5±5,9) % ($p < 0,001$). У переважної більшості хворих (у I-й групі – (81,3±4,5) %, у II – (61,4±5,8) %, $p < 0,01$) у цей же час відзначено покращення загального стану, появу апетиту, зникнення симптомів інтоксикації.

Перкуторні зміни (локальне вкорочення звуку або «мозаїчна» картина) у більшості дітей (74,7 % у I групі та 71,4 % – у II) тривали до 6 діб, у 25,3 і 25,7 % по групах – до 10 і навіть до 15 діб (у 2,9 % пацієнтів лише II групи). Патологічні аускультативні дані реєструвались зазвичай довше за перкуторні (середня тривалість у добах 6,64±0,23 і 7,84±0,41 відповідно по групах, $p < 0,05$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,64$) між цими фізикальними показниками в обох групах, що свідчить про їх взаємозалежність.

Середній термін перебування в стаціонарі становив (9,82±0,38) доби для дітей I групи, (10,92±0,54) доби – II групи. Пацієнти II групи потребували тривалішого стаціонарного лікування – 42,7 % дітей з I групи і 55,7 % – з II групи ($p > 0,05$) затримувалися у відділенні більше 10 днів, у тому числі 20 днів і більше – 1,3 і 11,4 % пацієнтів відповідно ($p < 0,05$). Серопозитивні щодо хламідійної інфекції діти також потребували більш тривалого стаціонарного лікування.

Наслідки перенесеної пневмонії, як правило, сприятливі. Проте, не завжди вдається досягти одужання, що диктує необхідність удосконалення фармакотерапії з врахуванням провідних етіопатогенетичних механізмів розвитку хвороби, у тому числі стану імунної реактивності хворої дитини (Ю.К. Ботьбот, 2007).

Діагностовані у дітей на тлі пневмонії імунологічні зрушення були однорідними і не мали достовірної різниці в різні строки захворювання. Вони свідчили про наявність імунного дисбалансу та визначили необхідність імунокорекції.

Реабілітація дітей після клінічного одужання передбачала збалансоване харчування, режим дня, використання комплексу лікувальної фізкультури та масажу. Всі пацієнти на етапі реконвалесценції отримували полівітамінно-мікроелементний комплекс Мультитабс як препарат адаптогенної дії, що опосередковано впливає на зміни в імунній системі. Дітям старше одного року в комплекс лікування на етапі реабілітації додатково включили препарат іммунал, котрий має імуномодулюючий, протизапальний, антиоксидантний і протівірусний ефекти та дозволений до використання дітям з 1-річного віку. Оскільки є дані про недоцільність його застосування одночасно з антибіотиками-цефалоспорином через клінічно значиму негативну їх взаємодію (С.В. Морозова, 2006), тому курс лікування тривалістю 4 тижні починали в стадії реконвалесценції, амбулаторно на етапі реабілітації. Вибрано зручну фармакологічну форму у вигляді крапель,. Побічних ефектів від прийому імуномодулятора рослинного походження не було.

Проаналізовано перебіг періоду реконвалесценції протягом року спостереження у 52 дітей старше 1 року з ПП після виписки їх зі стаціонару. З них 19 пацієнтів отримували іммунал (основна група), 33 хворих з аналогічними вихідними даними, яким реабілітація проводилась без імунокорекції, склали групу порівняння.

За даними катамнезу (рис. 2), 5 (15,2 %) дітей групи порівняння за час спостереження не хворіли, 2 (6,1 %) перенесли повторно пневмонію, решта – ГРЗ (1-4 рази за рік), бронхіт (у тому числі обструктивний), отит, ангіну, що у 8 випадках потребувало повторної госпіталізації; в однієї дитини (2 роки 3 місяці) діагностовано бронхіальну астму.

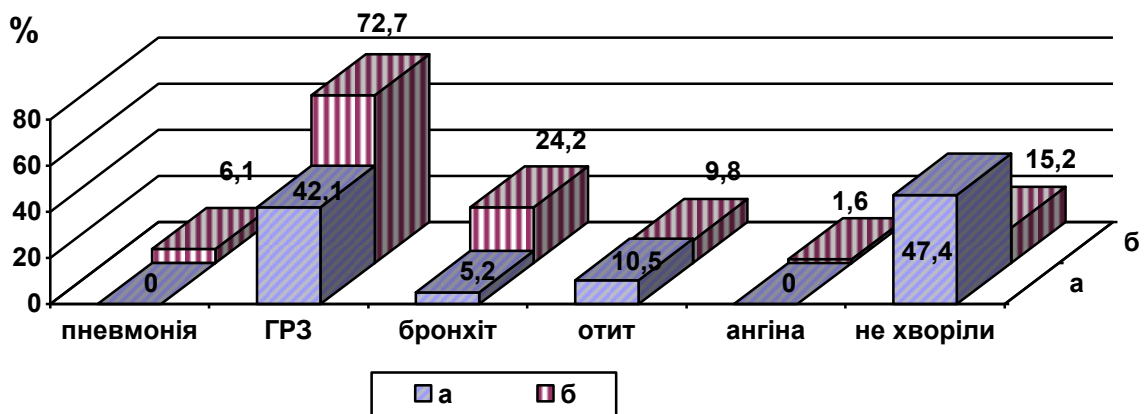


Рис. 2. Структура захворювань у дітей раннього віку після перенесеної позалікарняної пневмонії протягом 1 року спостереження, %: а – імунокорекція з використанням іммуналу; б – реабілітація без імунокорекції.

У дітей, в комплексі лікування яким застосовували імуномодулятор рослинного походження, перебіг реконвалесценції був більш сприятливим – за час спостереження бронхіт був лише в 1 дитини (5,2 порівняно з 24,2 %, $p < 0,01$), значно рідше реєструвались епізоди ГРЗ (1-2 рази; 42,1 і 72,7 %; $p < 0,05$), не було повторних пневмоній, зовсім не хворіло втричі більше дітей (47,4 %; $p < 0,05$). Отримані нами результати співзвучні з даними літератури (С.В. Морозова, 2006).

Клінічна ефективність імунокорекції підтверджена даними спеціальних лабораторних досліджень. Під впливом імуналу спостерігались позитивні зміни в імунному статусі. Через місяць після виписки зі стаціонару відзначено нормалізацію відносної і абсолютної кількості лімфоцитів і суттєве підвищення деяких показників клітинного імунітету – відносної кількості CD3 (на 15,0 %, з $(40,40 \pm 0,93)$ % у гострому періоді до $(46,46 \pm 1,62)$ % у реконвалесценції; $p < 0,001$), однак у жодної дитини вони не досягли контрольних величин. Зріс також вміст субпопуляцій: CD4 на 18,6 % – з $(29,00 \pm 0,70)$ до $(34,40 \pm 0,96)$ %, $p < 0,01$, нормалізація мала місце у 62,3 % пацієнтів; CD8 на 33,8 % – з $(11,61 \pm 0,42)$ до $(15,53 \pm 0,95)$ %, $p < 0,01$, хоча й без досягнення рівня контролю; у 52,6 % дітей даний показник на цей час нормалізувався; збільшувалась також абсолютна кількість цих субпопуляцій, $p > 0,05$. На тлі лікування імуналом ще зберігалось підвищення ІРІ (на 23,5 % щодо групи контролю) – $2,31 \pm 0,15$ порівняно з $2,49 \pm 0,08$ у гострому періоді ($p > 0,05$).

Відзначено також позитивну динаміку щодо рівня ЦІК, який мав тенденцію до зниження – $(130,66 \pm 17,38)$ ум. од. порівняно з $(159,40 \pm 17,53)$ у гострому періоді хвороби ($p > 0,05$), хоча й залишався достовірно вищим ($p < 0,001$) за показники контрольної групи $(60,01 \pm 2,12)$ ум. од. Рівня контролю показник досяг лише у 31,5 % пацієнтів.

Щодо гуморальної ланки імунітету, то мало місце зростання концентрації IgA з $(1,20 \pm 0,14)$ до $(1,90 \pm 0,14)$ г/л в періоді реконвалесценції ($p < 0,01$); зменшення IgM з $(3,08 \pm 0,02)$ до $(2,13 \pm 0,15)$ г/л, $p < 0,001$. Нормалізацію показників зареєстровано для IgA у 84,2 % дітей, IgM – у 31,5 %. Рівень IgG мав тенденцію до зниження в гострому періоді та достовірно зростав в реконвалесценції – з $(5,95 \pm 0,52)$ до $(7,99 \pm 0,55)$ г/л, $p < 0,05$.

У групі порівняння усі досліджувані показники клітинного (відносна і абсолютна кількість лімфоцитів, CD3, CD4, CD8, ІРІ) і гуморального імунітету (IgA, М, G, ЦІК) також мали тенденцію до нормалізації порівняно з гострим періодом, але не досягли величин групи з імунокорекцією і контролю ($p > 0,05$). Частота нормалізації окремих показників у цій групі також була суттєво нижчою, ніж у дітей, які отримували імунал. Зокрема, нормалізація рівня CD4 мала місце у 28,5 % дітей; IgA – у 67,0 % пацієнтів, CD3, CD8, ЦІК – у жодного. Рівень IgM у 50,0 % залишався високим, проте у кожного третього був низьким. Середній показник IgG утримувався на рівні контролю, а за індивідуальними показниками зростав лише у 50,0 % пацієнтів.

У процесі одужання відзначено достовірне зменшення підвищених у гострому періоді хвороби вмісту ЦП – з $(366,59 \pm 10,55)$ до $(298,40 \pm 20,24)$ мг/л, $p < 0,01$; ОП – з $(37,20 \pm 1,39)$ до $(30,93 \pm 2,15)$ мкмоль/л, $p < 0,05$; серомукоїду – з $(0,27 \pm 0,05)$ до $(0,17 \pm 0,01)$ ум. од., $p < 0,05$. Вміст сіалових кислот також зростав у гострому періоді – до $(187,85 \pm 12,19)$ ум. од., мав тенденцію до зниження у періоді реконвалесценції – до $(165,00 \pm 11,76)$ ум. од., але суттєво не відрізнявся від показників як контролю, так і гострого періоду хвороби ($p > 0,05$). Через місяць після виписки зі стаціонару нормалізувалась концентрація ЦП – у 26,3 %, ОП – у 42,1 %, серомукоїду у 68,4 %; сіалових кислот – у 31,6 % обстежених дітей. Сповільнені відносно загального аналізу крові темпи нормалізації концентрації ЦП та ОП дозволяють використати їх для контролю одужання.

У групі порівняння усі досліджувані біохімічні показники (ЦП, ОП, серомукоїд, сіалові кислоти) також мали тенденцію до нормалізації порівняно з гострим періодом, але не досягли величин основної групи і даних контролю ($p > 0,05$). Частота нормалізації окремих показників у цій групі відносно ЦП – 57,1 % (порівняно з групою дітей, котрі отримували імуномодулятор рослинного походження, – 26,3 %), ОП – у жодної дитини (в основній групі – 42,1 %), серомукоїду та сіалових кислот – по 28,6 % (в основній групі відповідно 68,4 і 31,6 %), що свідчить про більш повільний процес одужання, ніж у дітей після імунокоригуючої терапії.

При проведенні кореляційного аналізу виявлено прямі зв'язки середньої сили та сильні між окремими елементами клітинної ланки імунітету (CD3, CD4 і CD8) та зворотні – CD8 з усіма класами імуноглобулінів і ЦК. Окремі класи імуноглобулінів зворотно корелювали між собою. Щодо біохімічних показників, що вивчались, ЦП мав прямий зв'язок з ОП і рівнем ЦК, зворотний – з серомукоїдом. Встановлено зворотні кореляційні зв'язки CD3, CD4 та IgA з серомукоїдом і сіаловими кислотами та прямі – між ЦП і ЦК, IgG і показниками метаболізму сполучної тканини.

Отримані дані, мабуть, можна пояснити тим, що клінічне одужання зазвичай випереджає морфологічне, а показники, що досліджувались, відображають незавершеність відновного процесу, у тому числі у сполучній тканині. Навіть при нормалізації абсолютного вмісту клітин у період реконвалесценції не відновлюються регуляторні механізми імунітету, залишається високою схильність до повторних інфекцій з високим ризиком ускладнень. Проведений кореляційний аналіз імунологічних даних та окремих біохімічних показників, на нашу думку, свідчить про те, що збільшення відносної та абсолютної кількості CD8 в періоді реконвалесценції сприяє нормалізації хелперної функції (CD4) по виробленню адекватної гуморальної відповіді (всіх класів імуноглобулінів) на запальний процес.

Таким чином, проведений аналіз періоду реконвалесценції ПП у дітей раннього віку протягом року свідчить про клінічну ефективність імунокорекції з використанням імуномодулятора рослинного походження, підтверджену даними спеціальних лабораторних досліджень, що проявляється більш швидким відновленням імунітету на етапі реконвалесценції, у порівнянні з

групою дітей без імунокорекції. Відсутність нормалізації показників метаболізму сполучної тканини у сироватці крові вказує на неповне морфологічне відновлення і потребує більш ретельного спостереження з контролем повноти одужання.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання педіатрії – підвищення ефективності лікування та реабілітації дітей раннього віку, що перенесли гостру пневмонію, визначено необхідність застосування рослинних імуномодуляторів в комплексній терапії, що забезпечило хорошу клінічну ефективність та знизило частоту повторних захворювань органів дихання.

1. У дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією мікробний пейзаж верхніх відділів дихальної системи в усіх випадках представлений асоціаціями збудників: бактерійних (*Streptococcus viridans* – 73,8 %, *Streptococcus pneumoniae* – 43,8 % й інші) та вірусних (парагрип – 25,0 %, респіраторно-синцитіальний вірус – 13,5 %). Загалом вірусно-бактерійні асоціації склали 43,4 %. З числа обстежених на хламідіоз дітей 45,2 % пацієнтів виявились серопозитивними за діагностично значущими титрами IgG до *Chlamydomphila psittaci* і *Chlamydomphila pneumoniae*.

2. Встановлено, що у 48,3 % дітей раннього віку позалікарняна пневмонія супроводжувалась бронхообструктивним синдромом, що визначало достовірно тяжчий перебіг захворювання, в основному за рахунок дихальної недостатності. Встановлено особливості перебігу пневмонії у пацієнтів, серопозитивних щодо хламідійної інфекції: хвороба частіше розвивалась у дітей, які перебували на штучному вигодовуванні ($p < 0,05$); на початку захворювання за наявності катаральних явищ не було підвищення температури тіла ($p < 0,05$) або лише гарячка без них ($p < 0,05$); локальна легенева симптоматика часто маскувалась бронхообструктивним синдромом ($p < 0,05$); у гематологічній картині – прискорена ШОЕ при помірному лейкоцитозі.

3. У дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією встановлені зміни імунної системи, які характеризувались дисбалансом показників клітинного (суттєвим зниженням відносних показників CD3 та їх субпопуляцій – CD4, CD8 ($p < 0,05$) при достовірному зростанні імунорегуляторного індексу, $p < 0,05$) та гуморального імунітету (в розпалі хвороби – збільшення вмісту IgM ($p < 0,05$) у сироватці крові і за наявності бронхообструкції – зменшення концентрації IgA, $p < 0,05$), достовірним збільшенням рівня циркулюючих імунних комплексів ($p < 0,05$).

4. Перебіг позалікарняної пневмонії у дітей, не залежно від виявлених збудників, супроводжувався підвищеною інтенсивністю сполучнотканинного метаболізму, що підтверджувалось збільшенням ($p < 0,05$) вмісту у сироватці крові оксипроліну, серомукоїду, сіалових кислот та білка гострої фази запалення церулоплазміну ($p < 0,01$). У періоді

реконвалесценції відзначено тенденцію до нормалізації «гострофазових» показників, а також стабілізацію метаболічних процесів у сполучній тканині, про що свідчить достовірне зменшення в сироватці крові вмісту оксипроліну ($p < 0,05$), серомукоїду ($p < 0,05$) та церулоплазміну ($p < 0,01$), порівняно з гострим періодом хвороби.

5. Застосування в комплексі лікувально-реабілітаційних заходів імуномодулятора рослинного походження імуналу забезпечило достатній клінічний ефект протягом наступних 12 місяців: частота епізодів ГРЗ реєструвались в 1,7 разу рідше ($p < 0,05$), бронхіту – зменшилась у 5 разів ($p < 0,01$), повторних пневмоній не спостерігали. Загалом 47,4 % не хворіли протягом даного періоду, тоді як у групі порівняння лише у 15,2 % реконвалесцентів не реєструвались ГРЗ.

6. Застосування імуномодулятора рослинного походження сприяло ліквідації дисбалансу показників клітинного і гуморального імунітету: досягнуто нормалізації відносної і абсолютної кількості лімфоцитів і суттєве підвищення числа CD3 та їх субпопуляцій – CD4, CD8 ($p < 0,05$). Встановлено істотне зростання рівнів IgA ($p < 0,01$), IgG ($p < 0,05$), нормалізація IgM ($p < 0,001$) у крові. Натомість, у групі порівняння була лише тенденція до нормалізації досліджуваних показників.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Дітям раннього віку, хворим на позалікарняну пневмонію, в гострому періоді рекомендується визначати вміст церулоплазміну, оксипроліну, серомукоїду, сіалових кислот у сироватці крові, оскільки дані показники є чутливими маркерами активності запального процесу і можуть бути використані для оцінки повноти одужання.

2. У випадку нетипового та ускладненого перебігу позалікарняної пневмонії доцільним є додаткове визначення антитіл до *Chlamydomphila pneumoniae* в сироватці крові, що дозволяє своєчасно призначити адекватну терапію.

3. Вважати за доцільне проводити імунологічне обстеження дітям раннього віку з позалікарняною пневмонією, особливо за відсутності лейкоцитозу, для встановлення глибини імунологічних зрушень і визначення необхідності імунокорекції.

4. З метою корекції виявлених імунних розладів та покращення ефективності лікування на етапі ранньої реконвалесценції позалікарняної пневмонії дітям старше 1 року рекомендується застосування імуналу за схемою: по 20 крапель тричі на день протягом 4 тижнів.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Томашівська Т. В. Роль бактеріальних та вірусних збудників у розвитку позалікарняних пневмоній у дітей раннього віку / Т. В. Томашівська // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 1. – С. 28–30.

2. Банадига Н. В. Особливості перебігу позалікарняної пневмонії хламідійно-бактерійного генезу у дітей раннього віку / Н. В. Банадига, Т. В. Томашівська, Н. А. Васильєва // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 3. – С. 53–57. (Здобувач провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, узагальнення результатів, підготувала матеріал до друку).

3. Банадига Н. В. Стан клітинного та гуморального імунітету у дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією / Н. В. Банадига, Т. В. Томашівська // Современная педиатрия. – 2008. – № 2. – С. 36–39. (Здобувачем проведено підбір і клінічне обстеження хворих, статистична обробка та інтерпретація отриманих даних).

4. Патент на корисну модель UA. 27643, U МПК А 61 Р 31/00. Спосіб лікування дітей, хворих на позалікарняну пневмонію / Банадига Н. В., Томашівська Т. В., Васильєва Н. А.; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № u 2007 07094; заявл. 25.06.2007 ; опубл. 12.11.2007. – Бюл. № 18. (Здобувач проаналізувала дані літератури, провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу).

5. Банадига Н. В. Комплексна терапія тяжких форм пневмонії у дітей / Н. В. Банадига, Т. В. Томашівська, О. М. Дутчак // Актуальні проблеми ведення тяжкохворих дітей у стаціонарі : наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 21-22 квітня 2005 р. : матеріали конф. – Чернівці, 2005. – С. 3–4. (Здобувач провела підбір та обстеження хворих, статистичну обробку матеріалу).

6. Банадига Н. В. Вплив виду вигодовування на перебіг позалікарняних пневмоній у дітей раннього віку / Н. В. Банадига, Т. В. Томашівська // Здорова дитина : здорова дитина та генетичні аспекти її розвитку : IV міжнарод. наук.-практ. конф., 28-29 вересня 2006 р. : матеріали конф. – Чернівці, 2006. – С. 58–59. (Здобувач провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів, підготовку до друку).

7. Томашівська Т. В. Значення медико-соціального статусу матерів у становленні та розвитку дітей раннього віку / Т. В. Томашівська // Екопатологія в педіатрії : наук.-практ. конф., 2-3 жовтня 2006 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2006. – С. 61–63.

8. Банадига Н. В. Особливості анамнезу життя дітей раннього віку з пневмоніями на фоні хронічної хламідійної інфекції / Н. В. Банадига, Т. В. Томашівська, Я. І. Довганик, В. В. Задорожна, О. І. Дейнека // Українські медичні вісті / IX з'їзд ВУЛТ, м. Вінниця, 10-12 травня 2007 р. : матеріали з'їзду. – 2007. – Т. 7, № 1-2 (66-67). – С. 147–148. (Здобувач провела підбір та

клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів, формулювання висновків, підготовку до друку).

9. Банадига Н. В. Особливості діагностики цитомегаловірусної та хламідійної інфекції у дітей / Н. В. Банадига, Т. В. Гаріян, Т. В. Томашівська, В. В. Задорожна // TORCH-інфекції: діагностика, лікування та профілактика : Всеукр. наук.-практ. конф., 21-22 березня 2007 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2007. – С. 12–14. (Здобувач провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів).

10. Банадига Н. В. Місце хламідійної інфекції в етіології пневмоній у дітей раннього віку / Н. В. Банадига, Т. В. Томашівська, Р. М. Сабала // Медико-соціальні проблеми дитячого віку : наук.-практ. конф., 12-13 квітня 2007 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2007. – С. 13–14. (Здобувач провела та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів, формулювання висновків, підготовку до друку).

11. Томашівська Т. В. Організація медичної допомоги дітям раннього віку з позалікарняною пневмонією / Т. В. Томашівська, Р. О. Книш, Г. Я. Дубровіна, О. Є. Сохар, Н. М. Бенцал // Діагностичні центри: медико-біологічні аспекти діагностичного процесу : наук.-практ. конф., 2-3 листопада 2007 р. : матеріали конф. – Рівне, 2007. – С. 163–165. (Здобувач провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів, формулювання висновків, підготовку до друку).

12. Томашівська Т. В. Маркери гострого запального процесу у дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією / Т. В. Томашівська // Проблемні питання патології у дітей та підлітків : Всеукр. наук.-практ. конф., 3-4 квітня 2008 р. : матеріали конф. – Тернопіль : ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – С. 34–35.

АНОТАЦІЯ

Томашівська Т.В. Клініко-патогенетичні механізми перебігу та оптимізація комплексного лікування позалікарняних пневмоній у дітей раннього віку. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України, Тернопіль, 2009.

Дисертація містить нове вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективності лікування позалікарняної пневмонії у дітей раннього віку із врахуванням провідних етіологічних та клініко-патогенетичних механізмів перебігу за допомогою застосування в комплексній терапії імуномодулятора рослинного походження.

Досліджено клініко-патогенетичні особливості перебігу хвороби залежно від етіології, наявності бронхообструктивного синдрому, зв'язок з імунним статусом та обміном сполучної тканини, методи лікування, реабілітація. Встановлено, що у дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією, за даними дослідження мікробного пейзажу верхніх дихальних шляхів, найчастіше виділялись різні збудники та їх асоціації. Серед бактерій домінувала кокова флора, зокрема *Streptococcus viridans* (73,8 %) і пневмокок (43,8 %). Позитивні результати вірусологічного обстеження отримані у 43,4 % хворих, у всіх випадках поєднувались з бактерійною флорою. З числа обстежених на хламідіоз 45,2 % пацієнтів виявились серопозитивними за діагностично значущими титрами IgG до *Chlamydomphila pneumoniae*. Відзначено особливості перебігу пневмонії у дітей, серопозитивних щодо хламідійної інфекції.

Встановлено дисбаланс показників клітинного та гуморального імунітету, що проявилось пригніченням клітинної ланки імунітету. Відсутність лейкоцитозу є додатковим маркером імунної дисфункції. Встановлено високу інтенсивність і частоту змін показників церулоплазміну та метаболізму сполучної тканини (оксипроліну, серомукоїду, сіалових кислот у сироватці крові) в гострому періоді пневмонії, що дозволило використати їх як чутливі маркери активності запального процесу, а також для контролю повноти одужання.

Представлено клініко-імунологічне обґрунтування та вивчено ефективність застосування імуномодулятора рослинного походження на етапі реконвалесценції.

Ключові слова: діти раннього віку, пневмонія, діагностика, лікування.

АННОТАЦІЯ

Томашивская Т.В. Клинико-патогенетические механизмы течения и оптимизация комплексного лечения внебольничных пневмоний у детей раннего возраста. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского» МЗ Украины, Тернополь, 2009.

Диссертация содержит новое решение актуальной научной задачи – повышения эффективности лечения внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с учетом ведущих этиологических и клинико-патогенетических механизмов течения путем применения в комплексной терапии иммуномодулятора растительного происхождения.

Исследованы клинико-патогенетические особенности течения болезни в зависимости от этиологии, наличия бронхообструктивного синдрома; установлена связь с иммунным статусом и обменом соединительной ткани; усовершенствованы методы лечения на этапе реабилитации.

Установлено, что у детей раннего возраста с внебольничной пневмонией, по данным исследования микробного пейзажа верхних дыхательных путей, во всех случаях выявлены различные возбудители: бактериальные (*Streptococcus viridans* – 73,8 %, *Streptococcus pneumoniae* – 43,8 % и др.) и вирусные (парагрипп – 25,0 %, респираторно-синцитиальный вирус – 13,5 %). Вирусно-бактериальные ассоциации зарегистрированы в 43,4 % случаев. Из числа обследованных на хламидиоз детей 45,2 % пациентов оказались сероположительными по диагностически значимым титрам IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*.

Отмечены особенности течения пневмонии у детей, сероположительных к хламидийной инфекции: болезнь чаще развивалась у детей, которые находились на искусственном вскармливании; у половины пациентов в начале заболевания не было повышения температуры тела ($p < 0,05$) или наблюдалась только лихорадка без катаральных явлений ($p < 0,05$), то есть имело место постепенное начало заболевания. Локальная (перкуторная) легочная симптоматика часто маскировалась бронхообструктивным синдромом ($p < 0,05$); в гематологической картине – повышенная СОЭ при умеренном лейкоцитозе. Анализ клинической симптоматики также свидетельствует о более тяжелом и длительном течении пневмонии у этих детей.

Установлен дисбаланс показателей клеточного и гуморального иммунитета, что проявилось угнетением клеточного звена иммунитета. Диагностированные у детей на фоне пневмонии иммунологические нарушения были однотипными и не имели достоверной разницы в разные сроки заболевания. Они свидетельствовали о наличии иммунной дисфункции (по отдельным показателям – CD3, CD8, IgA – на уровне II степени, CD4 – I ст.) и определяли необходимость иммунокоррекции – введения в комплекс лечения на этапе реабилитации препарата иммунокорригирующего действия растительного происхождения.

Анализ показал, что отсутствие лейкоцитоза в остром периоде заболевания является дополнительным маркером иммунной дисфункции. Также установлено большую интенсивность и частоту изменений содержания церулоплазмينا и продуктов метаболизма соединительной ткани (оксипролина, серомукоида, сиаловых кислот в сыворотке крови) в остром периоде пневмонии по сравнению с общепринятыми показателями воспаления в общем анализе крови. Это позволило использовать их как чувствительные маркеры активности воспалительного процесса, а также для контроля полноты выздоровления.

Представлено клинико-иммунологическое обоснование и изучена эффективность применения иммунокорректора растительного происхождения иммунала на этапе реконвалесценции. У детей, дополнительно получавших препарат, в течение 12 месяцев диспансерного наблюдения значительно реже регистрировались эпизоды ОРЗ (в 1,7 раза), бронхита (в 5 раз), не было повторных пневмоний; совсем не болели в три раза больше детей ($p < 0,05-0,01$).

Клиническая эффективность предложенной терапии подтверждена положительными изменениями в иммунном статусе: повышение относительного количества CD3, нормализация CD4, CD8, нарастание концентрации IgA, уменьшение содержания IgM (как свидетельство затухания воспалительного процесса), нарастание IgG (формирование адекватного иммунного ответа после перенесенного заболевания). В группе сравнения позитивная динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета была менее выражена, а частота нормализации отдельных показателей – существенно ниже.

Ключевые слова: дети раннего возраста, пневмония, диагностика, лечение.

ANNOTATION

T.V. Tomashivska. Clinical pathogenetic mechanisms of the course and optimization of the complex treatment of the community-acquired pneumonia in the children of early age. – Manuscript.

Dissertation for candidate's thesis according to the qualification 14.01.10 – pediatrics. – Ternopil State Medical University named after I.Ya.Gorbachevsky, Ministry of Public Health, Ternopil, 2009.

Dissertation is dedicated to the subject of the promotion of the efficiency treatment of the community-acquired pneumonia in the children of early age, taking into consideration the main – etio- and clinically-pathogenetic mechanisms of the course, the profoundness of the inflammatory process, by the means of application in the complex therapy the immune-adjusting medicine.

During the clinical course, versus to the etiology, the clinically-pathogenetic peculiarities were studied, as well as the connection between the immune status and the connective tissue metabolism, methods of treatment, rehabilitation. Different pathogenic agents and their associations, which probably influenced on the etiology of the pneumonia, were most frequently discovered in the children of early age. Between the types of the bacteria the dominative was flora, especially *Streptococcus viridans* (73,8%) and pneumococcus (43,8%). The positive results of the virus research were obtained in the 43,4% of the patients, and in all cases they were connected to the bacterial flora. From the group of patients which were examined for the clamidiosis 45,2% of the patients have been occurring seropositive according to the diagnostically significant titers IgG to the *Chlamydomphila pneumoniae*. There were noted the peculiarities of the pneumonia course in the children which are seropositive according to the chlamidia infection .

There was established a disbalance of the rates of the cellular and humoral immunity, which showed itself as an oppression of the cellular component of the immune system. The absence of the leukocytosis is an extra indicator of the immunodeficiency. There was established a higher intensity and rate alteration of the ceruloplasmin and metabolism measurements in the connective tissue (oxyproline, seromuroid, sialic acids in the blood serum in the acute phase of the pneumonia), then the general indicators of the

total blood test, this have allowed to use them as the sensitive indicators of the inflammatory process activity, and for the control of the complete recovery.

There is presented the clinically-immune substantiation, as well as the study of the implementation of the immune-correction medicine effectiveness— immunal on the stage of the regeneration.

Key words: children of early age, pneumonia, immune status, diagnostics, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БОС – бронхообструктивний синдром

ГРЗ – гостре респіраторне захворювання

ДН – дихальна недостатність

ІРІ – імунорегуляторний індекс

ІФА – імуноферментний аналіз

ОП – оксипролін

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПП – позалікарняна пневмонія

ЦК – циркулюючі імунні комплекси

ЦП – церулоплазмін

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

Ig – імуноглобулін

RS-інфекція – респіраторно-синцитіальна інфекція

RSV – респіраторно-синцитіальний вірус

S. – Streptococcus

N. – Neisseria

C. – Chlamydothila

CD3 – загальна популяція Т-лімфоцитів

CD4 – Т-хелпери/індуктори

CD8 – Т-супресори/цитотоксичні

CD16 – натуральні кілери

CD72 – В-лімфоцити